

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 07-233054

(43)Date of publication of application : 05.09.1995

(51)Int.Cl.

A61K 31/165

A61K 9/70

(21)Application number : 06-022558

(71)Applicant : T T S GIJUTSU KENKYUSHO:KK

(22)Date of filing : 21.02.1994

(72)Inventor : MORIMOTO KAZUTOSHI
SUGIBAYASHI KENJI
HOSOYA OSAMU**(54) PERCUTANEOUS ABSORPTION TYPE PREPARATION****(57)Abstract:**

PURPOSE: To obtain a percutaneous absorption type preparation, capable of enhancing percutaneous permeability to an anesthetic agent and manifesting a sufficient anesthetizing effect, containing a rubber type pressure sensitive adhesive and an amide type local anesthetic agent.

CONSTITUTION: An amide type local anesthetic agent (e.g. lidocaine) is contained in a base of pressure sensitive adhesive. In these circumstances, by using a rubber type pressure sensitive adhesive such as a styrene-isoprene-styrene block copolymer, as the pressure sensitive adhesive of a constituting component of the base of pressure sensitive adhesive, since the rubber type pressure sensitive adhesive extracts lipid components from a skin, the lipid components migrates into the pressure sensitive adhesive, the anesthetic agent dissolves into the migrated lipid components, percutaneous permeability to the anesthetic agent is enhanced by an increase of a dissolution rate to manifest sufficient efficacy. This preparation contains 5-80wt.% of the anesthetic agent against a total weight of the pressure sensitive adhesive and the amide type local anesthetic agent. It can remove a patient's pain caused by a therapy or a treatment on a surface of skin such as a needling, depletion of varicella or a puncture, effectively with simplicity.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2000 Japan Patent Office



(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-233054

(43) 公開日 平成7年(1995)9月5日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/165	A A Q	9454-4 C		
9/70	3 3 2			

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 5 頁)

(21) 出願番号	特願平6-22558	(71) 出願人	392023511 株式会社ティ・ティ・エス技術研究所 東京都中央区日本橋浜町二丁目35番7号
(22) 出願日	平成6年(1994)2月21日	(72) 発明者	森本 雅彦 埼玉県坂戸市西坂戸4丁目7番22号
		(72) 発明者	杉林 堅次 埼玉県坂戸市西坂戸4丁目9番22号
		(72) 発明者	細谷 治 埼玉県鶴ヶ島市共栄町9番地6 トビール 若葉105号
		(74) 代理人	弁理士 江崎 光史 (外3名)

(54) 【発明の名称】 経皮吸収型製剤

(57) 【要約】

【効果】 基剤中でアミド型局所麻酔薬の溶解度が増大する結果、その溶解速度が上昇して、麻酔薬の皮膚透過性が向上し、それによって十分な薬効を速やかに発揮する高濃度の麻酔薬を皮膚とその周辺部分に供給できる経皮吸収型製剤が提供されるので、皮膚表面における刺針、水痘除去または穿刺などの治療または処置によって生ずる患者の痛みを効果的に、かつ簡便に除去することができ、したがってこのような治療または処置が遂行し易くなるという効果が得られる。

【構成】 感圧粘着剤とともにアミド型局所麻酔薬を含む感圧粘着基剤によって前記アミド型局所麻酔薬が経皮的に吸収される経皮吸収型製剤であって、前記感圧粘着剤がゴム系感圧粘着剤であることを特徴とする経皮吸収型製剤。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 感圧粘着剤とともにアミド型局所麻酔薬を含有する感圧粘着基剤によって前記アミド型局所麻酔薬が経皮的に吸収される経皮吸収型製剤であって、前記感圧粘着剤がゴム系感圧粘着剤であることを特徴とする経皮吸収型製剤。

【請求項 2】 感圧粘着剤とともにアミド型局所麻酔薬を含有する感圧粘着基剤が支持体と剥離材との間に挟持されている経皮吸収型製剤であって、前記感圧粘着剤がゴム系感圧粘着剤であることを特徴とする経皮吸収型製剤。

【請求項 3】 ゴム系感圧粘着剤とアミド型局所麻酔薬との合計量に対するアミド型局所麻酔薬の割合が、5～80重量%、好ましくは15～70重量%、特に30～60重量%である、請求項1または2記載の経皮吸収型製剤。

【請求項 4】 ゴム系感圧粘着剤がスチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体である、請求項1～3のいずれか1項に記載の経皮吸収型製剤。

【請求項 5】 アミド型局所麻酔薬がリドカインまたはその塩酸塩である請求項1～4のいずれか1項に記載の経皮吸収型製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、リドカインまたはその塩酸塩に代表されるアミド型局所麻酔薬を有効成分として含む経皮吸収型製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 リドカインのようなアミド型局所麻酔薬を含有する皮膚または粘膜に適用するための外用製剤が従来種々検討されており、その軟膏剤または液状の製剤が臨床で使用されている。

【0003】 このような形態の製剤は、主として表面麻酔のために使用されているが、アミド型局所麻酔薬の皮膚透過性が低いため、十分な薬効を得ることが困難であり、したがって、皮膚表面における刺針や水痘を除去する等の処置の際に痛みを満足に除去するには適していない。特に子供はこの種の痛みに対して格別な恐怖感を抱いて、しばしば治療が妨げられるので、このような痛みを十分に除去できる製剤の開発が望まれている。また、穿刺の際に生ずる痛みは、老若男女を問わず臨床上無視できない問題であるが、上記のような従来の製剤は、このような痛みを十分に除去できない。さらに、これらの軟膏剤または液状の製剤は、投与の際に指や手を汚したり、投与後に衣服などを汚すという不都合があり、簡便な投与方法を提供するものとは言えない。

【0004】 また、特開昭60-185713号公報では、常温で感圧接着性である高分子系重合体に対して飽和溶解度以上の濃度で経皮吸収性薬物が、略々均一な大きさの再結晶微粒子状態でこの重合体中に分散している

粘着層をもつ経皮吸収性製剤が提案されている。しかし、経皮吸収性薬物の熱力学的活動度は、基剤中のその濃度が飽和状態で最大となるので、飽和状態までは皮膚透過性は基剤中の薬物濃度の上昇と共に増大するが、高分子系重合体中に含まれる経皮吸収性薬物の濃度をその飽和溶解度以上に高めても、飽和状態で示される皮膚透過性を越えて経皮吸収性薬物の皮膚透過性が上昇することはないものと予期されていた。また、薬物の結晶が固いとその小さい溶解速度が障害となり、その結果経皮吸収が遅くなるという問題が予想されていた。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】 したがって、アミド型局所麻酔薬を高い皮膚透過性をもって皮膚内に供給し、それによって十分な麻酔効果を発揮できる経皮吸収型製剤の出現が望まれていた。

【0006】

【課題を解決するための手段】 本発明者は、上述の状況に鑑みて種々研究を重ねた結果、アミド型局所麻酔薬を感圧粘着基剤中に含有させて経皮吸収型製剤とする場合に、この感圧粘着基剤の構成成分である感圧粘着剤をスチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体のようなゴム系感圧粘着剤とすると、このゴム系感圧粘着剤が皮膚から脂質成分を抽出するために、この脂質成分が上記感圧粘着基剤中に移行し、そしてこの移行した脂質成分中に上記麻酔薬が溶解してその溶解速度が上昇する結果、麻酔薬の皮膚透過性が高まって十分に高い薬効が速やかに得られることを見出した。

【0007】 本発明は、上記知見に基づいて発明されたもので、アミド型局所麻酔薬の高い皮膚透過性を達成させて、十分に高い薬効を発揮できる経皮吸収型製剤を提供することを目的とし、感圧粘着剤とともにアミド型局所麻酔薬を含有する感圧粘着基剤によって前記アミド型局所麻酔薬が経皮的に吸収される経皮吸収型製剤であって、前記感圧粘着剤がゴム系感圧粘着剤であることを特徴とする経皮吸収型製剤に係るものである。

【0008】 本発明においてゴム系感圧粘着剤とは、皮膚表面に存在する脂質成分、例えばコレステロールまたはセラミドなどを効率よく抽出でき、その結果、基剤に対するアミド型局所麻酔薬の溶解度を速やかに高めることができるものをいい、例えば、スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体、天然ゴム、シリコンゴムなど、特に好ましくはスチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体からなり、そしてこのゴム系感圧粘着剤とアミド型局所麻酔薬を含有する基剤は、場合により、粘着付与剤、例えばロジン、テルペン、合成石油樹脂、フェノール樹脂など；軟化剤、例えば流動パラフィンなど；充填剤、例えば酸化チタン、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、カルシウム、マグネシウム炭酸塩、ケイ酸塩、アルミニウム水和物などおよび/または老化防止剤、例えばジブチルヒドロキシルエーテル、ブチルヒ

10

20

30

40

50

ドロキシアニソール、スチレン化フェノール、ジブチルジチオカルバミン酸亜鉛などを含むことができる。

【0009】本発明において使用されるアミド型局所麻酔薬としては、例えば、リドカイン、ジブカイン、ピバカイン、プリロカインまたはメピバカイン、あるいはそれらの塩酸塩、あるいはオキセサゼインが挙げられる。この中、リドカインおよびプリロカインは比較的融点が高いため、皮膚脂質による溶解性の向上が達成され易いので、本発明で利用するのに特に適した麻酔薬である。

【0010】ゴム系感圧粘着剤とアミド型局所麻酔薬との合計量に対するアミド型局所麻酔薬の割合は、一般に、約5～80重量%、好ましくは約15～70重量%、特に30～60重量%である。

【0011】本発明による経皮吸収型製剤は、テープ剤の形にあるのが好ましい。テープ剤の形の本発明製剤は、例えば、感圧粘着剤とともにアミド型局所麻酔薬を含有する感圧粘着基剤が支持体と剥離材との間に挟持されている経皮吸収型製剤であって、前記感圧粘着剤がゴム系感圧粘着剤であることを特徴とする製剤である。

【0012】支持体としては、一般のテープ剤において通常使用されている支持体であればいずれの支持体も使用することができ、例えば、ポリエチレンテレフタレート、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニル、ポリカーボネート、ポリウレタン、ポリイミド、ポリテトラフルオロエチレンまたはポリフッ化ビニリデンからなるフィルムまたはシートが挙げられる。これらのフィルムまたはシートの厚さは、好ましくは約10～100μmである。このテープ剤を通して注射する場合には、注射針に対して抵抗の小さい支持体を有するテープ剤が望ましい。

*【0013】剥離材としては、一般のテープ剤において通常使用されている剥離材であればいずれの剥離材も使用することができ、例えば、紙または、支持体として上述されたようなフィルムもしくはシートに、シリコンなどの剥離機能を有する剥離剤をコーティングしたものが挙げられる。

【0014】本発明による経皮吸収型製剤は、例えば、酢酸エチルのような溶剤を、アミド型局所麻酔薬およびゴム系感圧粘着剤と混合し、この混合物を均質になるまで攪拌した後、例えばテープ剤とするためには、得られた均質な混合物を支持体上に滴下して一定の厚さを有する層状基剤の形で支持体上に広げた後、これを乾燥して溶剤を除去し、ついで、基剤が支持体と剥離材との間に挟持されるように、基剤を剥離材で被うことによって製造される。

【0015】

【実施例】以下、本発明を実施例に基づいて説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されない。

【0016】実施例1

20 表1に示す割合のリドカインおよびスチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体を合わせて1gおよび酢酸エチル2gを混合し、均質になるまで攪拌し、得られた混合物の中の適量を、厚さ50μmのポリエチレンテレフタレートフィルム上に滴下して、これをフィルム上で、アプリケーターを用いて素早く厚さ50～60μmの膜状に広げ、40℃で乾燥した。乾燥後、シリコンがコーティングされているポリエチレンテレフタレートフィルムを基剤に密着させることによってテープ剤1～7を得た。

【0017】

*
表1 (単位: 重量%)

	テープ剤						
	1	2	3	4	5	6	7
リドカイン	0	10	20	30	40	50	60
スチレン-イソブレン- スチレンブロック共重合体	100	90	80	70	60	50	40
リドカイン濃度 (重量%)	0	10	20	30	40	50	60

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体とともにリドカインを含有する感圧粘着基剤中におけるリドカインの飽和濃度は20重量%であり、テープ剤4～7においてはこの飽和濃度まで溶けているリドカイン以外に、結晶状態のまま残存しているリドカインも共存している。

【0018】実施例2

雄性ヘアレスラット (7～8週齢) の腹部摘出皮膚を3

7℃の水を循環させた2-チャンバー拡散セルに適用し、予め直径10mmの円形に打ち抜いておいたテープ剤1～7 (剥離材を除いたもの) を皮膚の角質層側に貼付した (皮膚の角質層側に適用されるリドカインの量: テープ剤1～7で、それぞれ、0μg、500μg、1000μg、1500μg、2000μg、2500μgおよび3000μg)。皮膚の真皮側には水を適用した。真皮側に適用した水を経時的に採取して高速液体ク

ロマトグラフィーを用いて皮膚を透過したリドカインの量を測定した。また、皮膚を透過したリドカインの累積量を図1に示す。

【0019】さらに、これらの値からリドカインの皮膚透過速度を求めた。その結果を図2に示す。比較のため、現在臨床で使用されているキシロカインゼリー（フジサワ薬品工業製、塩酸リドカイン含有率2重量%）0.03gを皮膚の角質層側に適用した（皮膚の角質層側に適用されるリドカインの量：500 μ g（リドカインに換算して））。その後、上述したようにして、皮膚を透過したリドカインの量を測定し、その結果得られたリドカインの累積透過量を図1に示した。

【0020】これらの結果から、本発明によるテープ剤では、リドカインの濃度（基剤中の含有量）を、飽和濃度（20重量%）よりも高くした場合にも、その濃度の上昇と共に、皮膚透過速度も上昇することがわかる。

【0021】また、本発明によるテープ剤は、現在臨床で使用されているキシロカインゼリーに比べて、高い累積透過量を示すことがわかる。

*実施例3

本発明テープ剤に及ぼす皮膚脂質成分の影響を調べた。実施例1で製造したリドカインを含まないテープ剤1をヘアレスラットの腹部に5時間適用して皮膚脂質成分を抽出した。その後、皮膚脂質成分が抽出されているテープ剤1と、リドカインの一部が結晶状態で存在して、全体で50重量%のリドカインを含むテープ剤6の基剤同士を互いに密着させて、これを37℃で48時間放置し、それによってテープ剤1中に、テープ剤6中のリドカインを溶解（拡散）させた。テープ剤1および6中のリドカイン結晶の融解熱を、DSC（示差走査熱量計）を用いて測定し、結晶の減少量を算出した（本発明実験1～3）。比較のために、未処理のテープ剤1を用い、同様にテープ剤1および6中のリドカイン結晶の合計量を算出した（比較実験1～3）。これらの結果を表2に示す。

【0022】

【表1】

表2：本発明による製剤に及ぼす皮膚脂質成分の影響

	テープ剤1と密着前のテープ剤6			テープ剤1と密着したテープ剤6			リドカイン結晶の減少率(%)	平均(%)	S.E.(%)
	重量(g)	cal/g	リドカイン結晶の量($\times 10^{-3}$, g)	合計重量(g)	cal/g	リドカイン結晶の量($\times 10^{-3}$, g)			
本発明実験1	0.0601	-2.340	5.3881	0.0809	-1.195	3.7039	31.26	35.61	1.45
本発明実験2	0.0596	-2.340	5.3432	0.0804	-1.009	3.1081	41.83		
本発明実験3	0.0602	-2.340	5.3970	0.0806	-1.158	3.5759	33.74		
比較実験1	0.0615	-2.340	5.5136	0.0782	-1.643	4.9225	10.72	11.40	2.61
比較実験2	0.0619	-2.340	5.5494	0.0793	-1.667	5.0657	8.73		
比較実験3	0.0572	-2.340	5.1281	0.0710	-1.607	4.3714	14.28		

【0023】表2に示される結果から、皮膚脂質成分が基剤に抽出されたことによって基剤中におけるリドカインの溶解性が高まっていることがわかる。

【0024】

【発明の効果】以上述べた説明から明らかなように、本発明によれば、基剤中でアミド型局所麻酔薬の溶解度が増大する結果、その溶解速度が上昇して、麻酔薬の皮膚透過性が向上し、それによって十分な薬効を速やかに発揮する高濃度の麻酔薬を皮膚とその周辺部分に供給できる経皮吸収型製剤が提供されるので、皮膚表面におけ

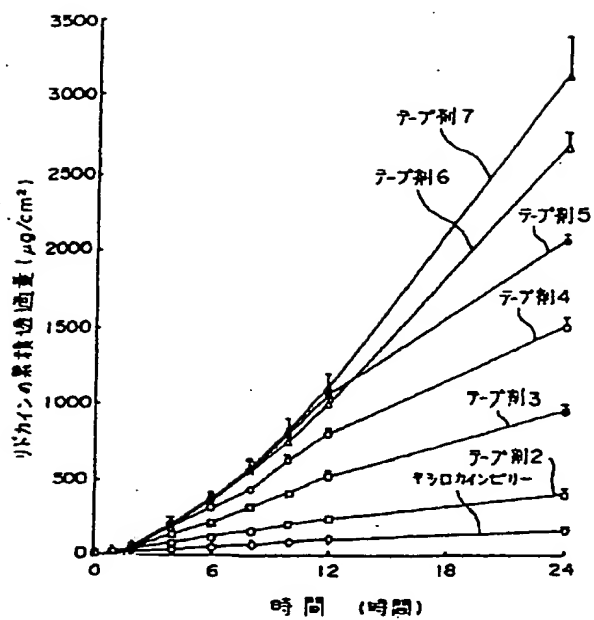
る刺針、水痘除去または穿刺などの治療または処置によって生ずる患者の痛みを効果的に、かつ簡便に除去することができ、したがってこのような治療または処置が遂行し易くなるという効果が得られる。

【図面の簡単な説明】

【図1】実施例2において測定されたテープ剤1～7についてのリドカインの累積透過量を示すグラフである。

【図2】実施例2において求められたリドカインの皮膚透過速度を示すグラフである。

【図1】



【図2】

